

DIE BEDEUTUNG DES HISTAMINS BEI

DER GESUNDEN NIERE UND BEI

HYPERNEPHROIDEM KARZINOM

JAKOB MELAMED

1984

*Diss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548306_0084

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Egbert Schmiedt

Die Bedeutung des Histamins bei
der gesunden Niere und bei hypernephroidem Karzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

JAKOB MELAMED

aus

München

Jahr

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:.....Prof. Dr. Roland Tauber
Mitberichterstatter.....Prof. Dr. Egbert Schmiedt
Dekan:.....Prof. Dr. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung:.....18. Okt. 1984.....

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
<u>1. Einleitung</u>	1
1.1. Historisches	1
1.2. Häufigkeit des Nierenkarzinoms	1
1.3. Makroskopie	1
1.4. Mikroskopie	2
1.5. Metastasierung	2
1.6. Symptomatik	7
1.7. Diagnostik	7
<u>2. Ziel der Arbeit</u>	14
<u>3. Material und Methodik</u>	16
3.1. Material	16
3.1.1. Versuchsmaterial	16
3.1.2. Geräte	16
3.1.3. Versuchstiere	16
3.1.3.1. Patienten	16
3.1.4. Reagenzien	16
3.1.5. Pharmaka	17
3.2. Methodik	17
3.2.1. Experimentelle Modelle	17
3.2.1.1. Standardisierung der Versuchsbedingungen	17
3.2.1.2. Injektion von Histamin und Blutentnahme	19
3.3. Gewebshistamingehalt in der Niere von fastenden und gestreßten Ratten	19
3.4. Isolierung von Histamin aus den Ratten- nieren	19

	Seite
3.4.1. Ionenaustauschchromatographie am DOWEX 50	20
3.4.2. Fluorometrische Bestimmung	20
3.4.3. Bestimmung des Plasmahistamingehaltes	21
3.4.4. Entnahme von Gewebestücken bei Patienten mit hypernephroidem Karzinom	21
3.4.5. Bestimmung des Plasmahistamingehaltes hypernephroider Karzinome aus verschiedenen Gefäßarealen	21
3.5. Tolluidinblaufärbung von Mastzellen in der Niere	23
3.6. Beurteilung des gewonnenen Urins	23
3.7. Statistik	24
<u>4. Ergebnisse</u>	25
4.1. Bestimmung des Gewebshistamins im Tumorgewebe	25
4.2. Bestimmung der Mastzellen in verschiedenen Arealen	25
4.3. Die Bestimmung des Plasmahistamins in verschiedenen Gefäßarealen der Niere mit und ohne Karzinombefall	25
4.4. Plasmahistamingehalt in verschiedenen Gefäßarealen bei Patienten während Nephrektomie	29
4.5. Gewebshistamin in Nieren von gestreßten und ungestreßten Ratten	29
4.6. Histaminapplikation in die Arteria renalis	29
4.7. Plasmahistamingehalt in der Vena renalis nach Histamininjektionen bei Hunden	33
4.8. Makroskopische Betrachtung nach Histamininjektion in die Niere von Hunden	33
4.8.1. Mikroskopische Untersuchungen	33
4.8.2. Weitere Parameter	38

	Seite
<u>5. Diskussion</u>	39
5.1. Historische Bedeutung	39
5.2. Ausbreitung	41
5.3. Toxische Effekte und Hormonproduktion	41
5.4. Pyrexie	42
5.5. Störungen der Leberfunktion	42
5.6. Endokrinologische Symptome	43
5.7. Histaminverteilung im Organismus	44
5.8. Histaminwirkung	45
5.9. Eigene Untersuchungen	47
<u>6. Zusammenfassung</u>	50
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	52

Meinen Eltern

1. EINLEITUNG

1.1. Historisches:

Das hypernepbroide Karzinom wurde 1883 erstmals von GRAWITZ beschrieben (Grawitz-Tumor) (17). Andere Bezeichnungen sind "Hypernepbrom", "hypernepbroider Tumor", "Kleinzellenkarzinom", "Nierenzellkarzinom". Die makroskopische Ähnlichkeit der Tumormasse mit Nebennierenrinde ließ seinen Ursprung aus diesem Gewebe vermuten, von dem man glaubte, daß es unter die Nierenkapsel versprengt war. Später wurde diese Betrachtungsweise als falsch angesehen und man führte den Ausdruck "Hypernepbrom" als angemessene Bezeichnung ein (14).

1.2. Häufigkeit des Nierenkarzinoms

Beim erwachsenen Menschen ist das hypernepbroide Karzinom mit Abstand der häufigste Nierentumor. Drei Viertel aller malignen Neubildungen der Niere sind Adenokarzinome.

Es tritt meist nach dem 40. Lebensjahr auf; am häufigsten ist es bei 65 bis 70-jährigen Menschen zu finden. Bei Kindern ist es sehr selten. Männer sind doppelt so oft wie Frauen befallen. Der Tumor kann sich bilateral entwickeln, öfter ist er aber unilateral und solitär. Er kann sowohl von den Nierenpolen als auch vom Nierenzentrum ausgehen.

1.3. Makroskopie:

Der Tumor ist meist von einer derben Kapsel umgeben. Er ist selbst von fester und solider Konsistenz. Mitunter wird er nekrotisch und erschwert die Diagnose. Die Zel-

len können granulär, hell oder anaplastisch sein. Der Tumor kann eine Größe bis zu 20 cm im Durchmesser erreichen. Oft ist er am oberen Nierenpol lokalisiert (Abb. 1 und 2).

Es gibt Tumoren, in denen verschiedene Zellarten vermischt vorkommen, und andere, in denen nur eine Zellart vorherrschend ist. Die Ähnlichkeit der Zellen eines hellzelligen Karzinoms, die den Zellen der Nebennierenrinde sehr ähnlich sind, war verantwortlich für den ursprünglichen Namen dieses Tumors: Hypernephrom. (L.E. EARLY and C.W. GOTTSCHALK, 1979) (14).

1.4. Mikroskopie:

Der histologische Aufbau ist charakteristisch. Die Einteilung basiert auf hauptsächlich drei Zelltypen: Klare Zellen mit normalen tubulären Elementen, granuläre Zellen, eosinophiles Zytoplasma und Spindelzellen. Viele Tumoren sind gut vaskularisiert mit einigen Kontakten zu dem äußeren Epithel. Elektronenmikroskopische Untersuchungen von TANNENBAUM 1971 (40) haben gezeigt, daß das hypernephroide Karzinom primär von den proximalen renalen Tubulusepithelien ausgeht.

1.5. Metastasierung:

Die Metastasierung erfolgt überwiegend hämatogen durch Einbruch in das venöse System (Abb. 3), seltener lymphogen. Der häufigste Ort der Metastasierung ist die Lunge, danach die regionalen Lymphknoten, Leber und Knochenmark sowie das Gehirn. Wie die Abbildung 4 zeigt, ist jedoch

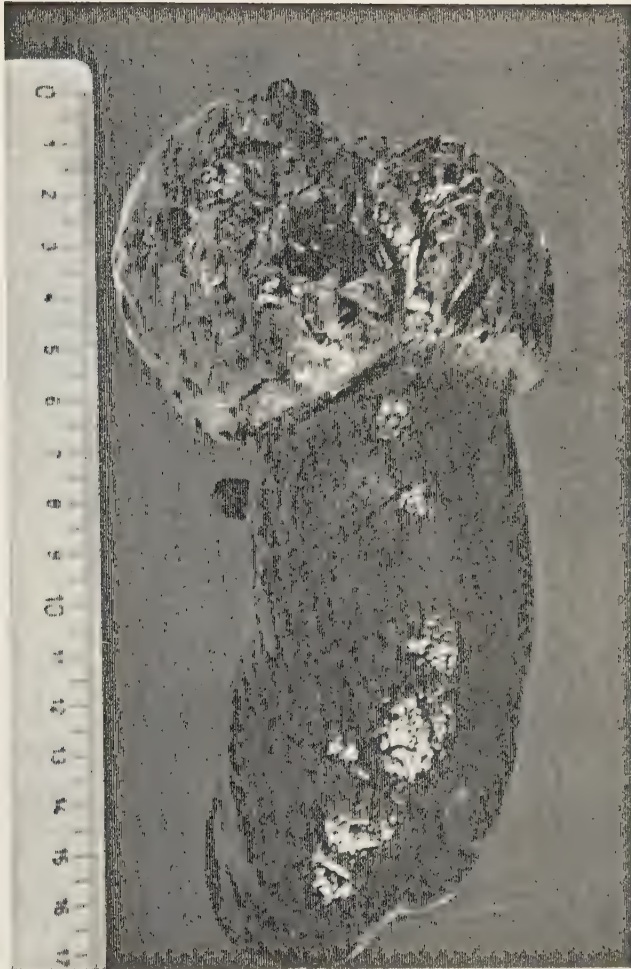


Abbildung 1: Hypernephroides Karzinom am oberen Nierenpol des Menschen.

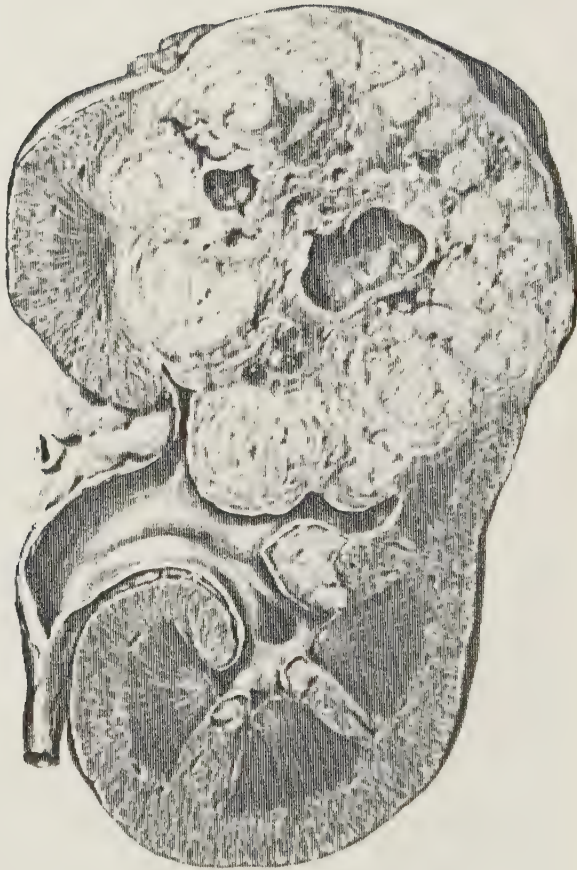


Abbildung 2: Infiltrierend wachsendes Nierenkarzinom
im Längsschnitt. - (Netteratlas 1979)



Abbildung 3: Einbruch des Karzinoms in das Gefäßsystem
(Netteratlas - Niere - 1979)

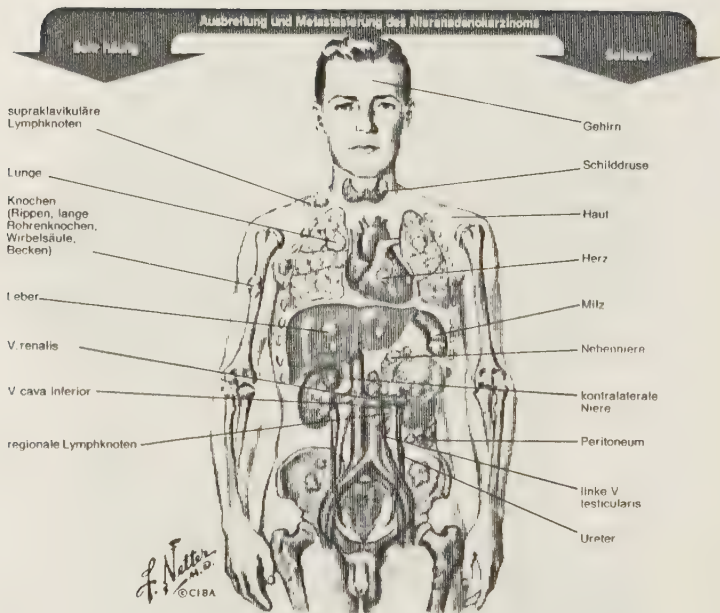


Abbildung 4: Orte der Metastasierung bei hypernephroidem Karzinom - in häufige und seltene Orte gegliedert. (Aus Netteratlas - Niere - 1979)

die Metastasierung in fast alle anderen Organe möglich. Es können sogar Metastasen in die andere Niere, die Pleura, die Nebennieren, das Myocard und in die Schilddrüse abgesiedelt werden.

1.6. Symptomatik:

Die Symptomatik dieses Nierentumors verläuft uniform, ganz gleichgültig, um welchen Tumortyp es sich handelt. Das Frühstadium ist meist symptomlos. Mit zunehmendem Wachstum klagt der Patient über Druckgefühl und Schmerzen. Häufigstes Erstsymptom, jedoch nicht Frühsymptom, ist die Haematurie in 65% der Fälle (SCHMIEDT et al., 1981) (35). Weiterhin sieht man oft rezidivierende Fieberschübe und selten Polyglobulie. Die klassische Symptomentrias, die in Tab. 1 aufgezeigt wird, ist die Haematurie, kolikartige Schmerzen und ein palpabler Tumor, der in das Spätstadium des hypernephroiden Karzinoms gerechnet werden kann und schon einen inoperablen Zustand kennzeichnet. Das Auftreten von Fieber ist im allgemeinen ein schlechter prognostischer Hinweis. Die Ursache dieses Fiebers ist ungeklärt, es kann z.B. bedingt sein durch die Nekrosen des Tumors. Zum Gewichtsverlust des Patienten kommt es in weit fortgeschrittenen Stadien, oft zeigt es Fernmetastasierung an. In 2 - 3% der Fälle tritt eine Polyzythämie auf. Man kann diese auch finden, nachdem der primäre Nierentumor entfernt worden ist. Es ist dann im Zusammenhang mit der Erythropoetinproduktion metastatischer Herde zu erklären.

1.7. Diagnostik

Beim Auftreten einer schmerzlosen intermittierenden Haematurie sollte der Patient sofort einem Urologen zu-

1. HÄMATURIE
2. SCHMERZ
3. PALPABLER TUMOR

Tabelle 1

KLINISCHE SYMPTOMATIK BEIM NIERENTUMOR

geführt werden. Eine Cystoskopie muß zur Abklärung der Blutungsquellen durchgeführt werden. Heute zeigt sich immer mehr, daß durch die Sonographie das hypernephroide Karzinom frühzeitig erkannt werden kann (Abb. 5). An die sonographische Untersuchung können sich die Abdomenübersichtsaufnahmen mit Urogramm anschließen. Der Nierentumor ist im intravenösen Pyelogramm gewöhnlich leicht zu erkennen (Abb. 6). So kann man Veränderungen des Nierenschattens durch den Tumor erkennen, meist ist auch eine Deformierung des Nierenbeckenkelchsystems vorhanden. Außerdem läßt sich der Tumor im allgemeinen im statischen Nierenszintigramm mit $99\text{ mTc} - \text{MMSA}$ als Speicherdefekt bzw. -minderung feststellen.

Eine ergänzende röntgenologische Untersuchung ist die retrograde Pyelographie, falls die intravenöse Pyelographie keine vollständige Darstellung des Nierenbeckenkelchsystems gezeigt hat. Das Angiogramm hilft zur weiteren Klärung des Tumorcharakters und der Frage der Operabilität. Die Angiographie, besonders die selektive, kann das typische Bild einer vaskularisierten Tumorumgebung zeigen. Weitere Untersuchungen, wie Lymphographie, können Aufschluß geben über die Größe von Lymphknoten.

Sehr aufschlußreich sind oft Tomogramme, da Cysten als strahlendurchlässiger, nicht kontrastmittelgefüllter, raumfordernder Prozeß zur Darstellung kommen, während ein Neoplasma im allgemeinen schattendichter ist und oft sogar schattendichter als das angrenzende normale Nierenparenchym.

Heute gewinnt das Computertomogramm zunehmend an Bedeutung (Abb. 7). Diese nicht invasive Methode erlaubt die Differenzierung solider Strukturen und Cysten mit Hilfe der Dichtemessung.

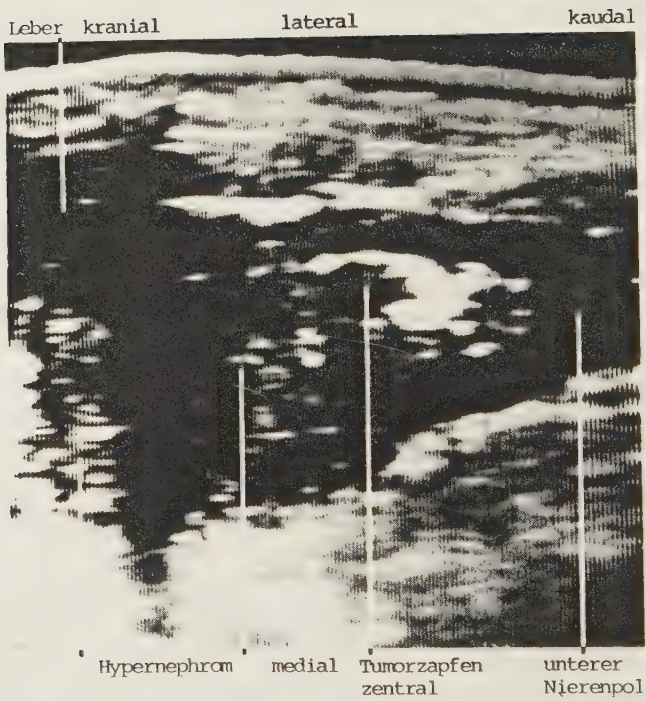


Abbildung 5: Sonographisches Bild eines hypernephroiden Karzinoms.



Abbildung 6: i. v. Pyelogramm
Nierentumor am unteren Nierenpol
linke Seite.

Von vielen Urologen wird die chirurgische Exploration bei einem raumfordernden Nierenprozeß verlangt, auch wenn es sich um eine Cyste handeln kann (SCHMIEDT et al., 1981) (35). Bei allen Risikopatienten sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um eine präzise Diagnose so schnell und so gründlich wie möglich zu stellen. Leider ist das Problem durch das gelegentliche Vorkommen von kleinen, soliden Karzinomen in der Wand einer Cyste kompliziert. Man kann eine cytologische Diagnostik durch percutane Punktionen von Cysten mit Ableiten und Auffangen der Flüssigkeit versuchen.

Sobald die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms feststeht, sollte die Nephrektomie vorgenommen werden.

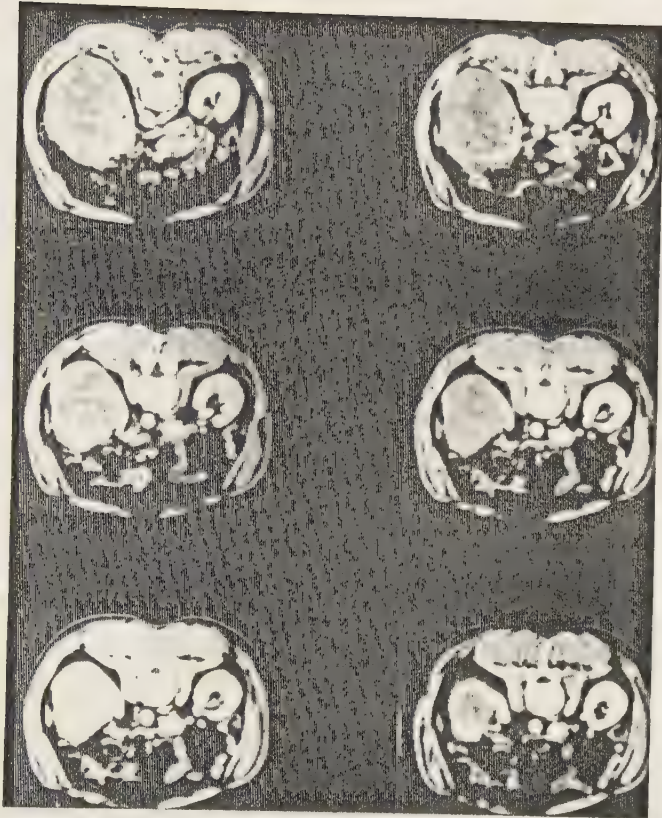


Abbildung 7: Computertomogramm eines Patienten mit
hypernephroidem Karzinom der linken Niere.

2. ZIEL DER ARBEIT

Das hypernephroide Karzinom der Niere wird oft erst durch eine Mikro- bzw. Makrohämaturie entdeckt.

Als Ursache der Blutung nimmt man Gefäßeinbrüche des Tumors an. Eine Mitbeteiligung biogener Amine wurde noch nie diskutiert. In der vorliegenden Arbeit widmen wir uns daher der Frage einer möglichen pathophysiologischen Beteiligung des Histamins.

2.1. Im menschlichen Tumorgewebe der Nieren sowie in den angrenzenden Nierenarealen sollte der Histamingehalt bestimmt werden.

2.2. Es sollte der Histamingehalt in Rattennieren bei gesunden Tieren und bei Nieren immobilisationsgestreßter Tiere untersucht werden.

2.3. Die Histaminspeicher (Mastzellen) sollten sowohl bei Ratten- als auch in menschlichen Nieren mit Toluidinblau angefärbt und ausgezählt werden, um eine Korrelation zum Histamingehalt herzustellen.

2.4. Während der Angiographie und Cavographie sollte beim Menschen vor Kontrastmittelinjektion Blut aus der Vena renalis, der Arteria renalis, der Aorta und der Vena cava für die Plasmahistaminbestimmung entnommen werden.

2.5. Nach operativem Freilegen der Tumorniere und Darstellung der großen Nierengefäße sollte Blut aus der Arteria renalis, Vena renalis, Aorta und Vena cava entnommen werden.

2.6. In einer weiteren Untersuchung sollte Hunden in die Arteria renalis Histamin appliziert und der Plasmahistamingehalt in der Vena renalis bestimmt werden.

2.7. Gleichzeitig sollte auf eine mögliche durch die Histamininjektion entstehende Erythrozyturie geachtet werden.

2.8. Histologische Untersuchungen sollten klären, wie weit es durch die Histamininjektion in den Hundenieren zu Schädigungen kommt.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. Material:

3.1.1. Versuchsmaterial:

Injektionsnadeln, Braun Melsungen, Einmal-Injektions-spritzen 5, 10 und 20 ml (Braun Melsungen). Objektträger nicht fluoreszierend, Deckgläser.

3.1.2. Geräte:

Mikrotom, Dialux-Mikroskop, Orthomat (Leitz Wetzlar mit Fluoreszenz und Fotoeinrichtung), Heizplatte, Brutschrank, Magnetrührer mit Heizplatte, Exicator, Deckbechergläser, Küvetten.

3.1.3. Versuchstiere:

Für alle Versuche wurden weibliche Schäferhunde mit einem Gewicht um 30 kg genommen. Bei den Streßuntersuchungen wurden ♀ Ratten, Stamm IVANOVAS SIV 50, Kisslegg-Allgäu, Gewicht ~ 300 g, untersucht.

3.1.3.1. Patienten:

Untersucht wurden 30 Patienten im Alter von 24-72 Jahren. Bei allen war die Diagnose hypernephroides Karzinom gestellt worden, die eine sofortige Nephrektomie notwendig machte.

3.1.4. Reagenzien:

Histamindihydrochlorid puris (Fluka, Buchs), o-Phtaldialdehyd (unkristallisiert in Petroläther, Siedepunkt

40° - 70° C, Fluka). Perchlorsäure p.a., Salzsäure suprapur, Natriumhydroxyd p.s., primäres und sekundäres Natriumphosphat d. a., Kochsalz suprapur, Glutanol uvasol, Methanol uvasol, Heptan uvasol, 2-Methylbutan uvasol, Aceton, Puris, Äther p. a., Xylol, Eosin, Trichloressigsäure, Sublimat, Chlorophorm, Eisessig (Merck, Darmstadt), Hämalan, Dovex 50 WX 8, H⁺ 200 - 400 Mesh (Serva, Heidelberg), NaOH, Aquabidex (Kliniksapotheke).

3.1.5. Pharmaka:

Natriumpentobarbital (Abbot), Ringerелектролытлösung (Kliniksapotheke).

3.2. Methodik:

3.2.1. Experimentelle Modelle:

3.2.1.1. Standardisierung der Versuchsbedingungen:

Sechs Hunde wurden vor Versuchsbeginn mit Nembutal[®] narkotisiert, intubiert und zur Behandlung mit dem Rücken auf den Operationstisch gebunden. Unter Röntgenkontrolle wurde nun über die Arteria femoralis ein Katheter in die Arteria renalis gelegt. Ein zweiter Katheter wurde über die Vena femoralis nach oben in die Vena renalis geschoben. War die Lage der Katheterspitze in den Gefäßarealen durch Kontrastmittelgabe als richtig erachtet worden (Abb. 8), bekamen die Hunde einen Urinkatheter gelegt. Gleichzeitig wurden an der Thoraxwand der Hunde Elektroden befestigt, um eine kontinuierliche Herzaktion mitschreiben zu können. Als letztes wurde eine Magensonde gelegt.

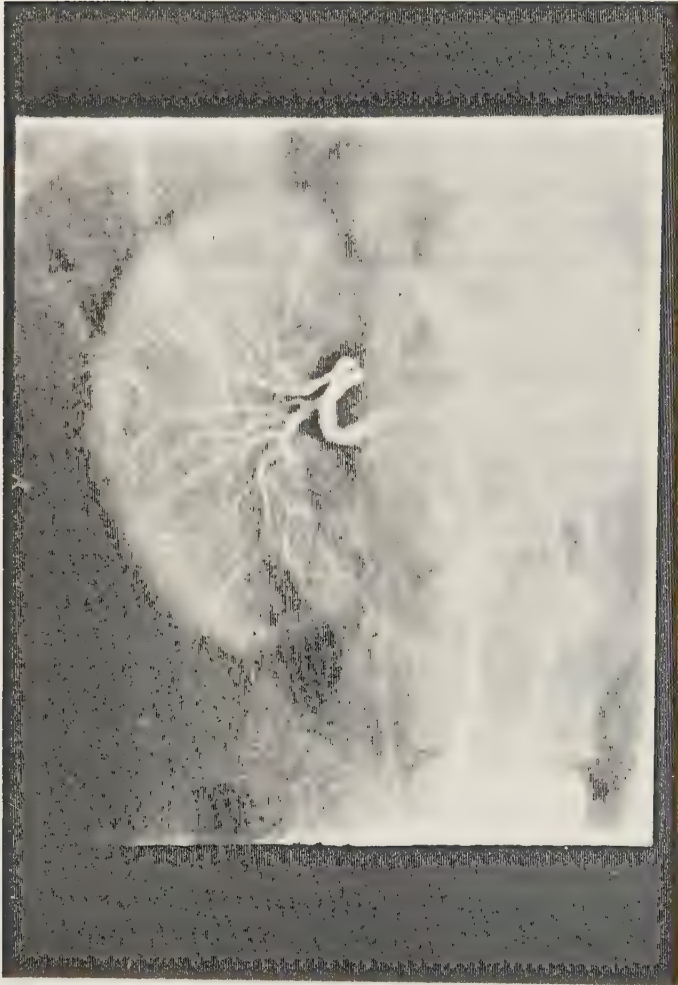


Abbildung 8: Röntgenologische Darstellung der
Hundeniere.
Kontrolle der Katheterlage, bevor
die Histamininjektion erfolgte.

3.2.1.2. Injektion von Histamin und Blutentnahme:

Zum Zeitpunkt 0 wurde den Tieren in die Arteria renalis eine Histamininjektion von 5 µg/ml injiziert. Nach 1, 3 und 10 Minuten wurde den Tieren über die Vena renalis Blut zur Vollblut- und Plasmahistaminbestimmung abgenommen. Nach einer Erholungsphase von 30 Minuten erfolgte die zweite Injektion von 10 µg/ml Histamin, während die Blutabnahmen im gleichen Zeitabstand erfolgten.

Nach einer weiteren halben Stunde Pause erfolgte dann die dritte und letzte Histamininjektion von 20 µg/ml Histaminbase in die Arteria renalis, während die Blutabnahmen wie oben beschrieben wiederum erfolgten.

3.3. Gewebshistamingehalt in der Niere von fastenden und gestreßten Ratten:

Die aus jeweils 5x5 Ratten bestehenden Versuchsgruppen wurden nach einer standardisierten Vorbereitung von 24-stündigem Nahrungsentzug für 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 Stunden immobilisiert. Der Immobilisationsstreß wurde nach der Methode von REIMANN et al., 1976 (31) durchgeführt.

Analog der Vorbereitung wurde ebenfalls aus 5x5 Tieren bestehenden Kontrollgruppen lediglich das Futter für die Zeit der sonstigen Immobilisationsdauer entzogen.

3.4. Isolierung von Histamin aus den Rattennieren:

Nach Töten der Ratten durch Äthernarkose wurden die Nieren zur Histaminbestimmung präpariert. Vor der Extraktion von Histamin aus den Rattennieren zur fluoro-

metrischen Bestimmung wurde jedes Organ gewogen und anschließend mit neuen Gewichtsanteilen 0,4 M HCL O_4 mit dem Ultraturrax homogenisiert. Danach wurde das Homogenisat für 30 Minuten zentrifugiert bei 4000 G. Der so erhaltene Überstand von 4 ml wurde zur weiteren Histaminbestimmung verwendet.

3.4.1. Ionenaustauschchromatographie an DOWEX 50 (LORENZ et al., 1970) (24)

4 ml des nach Zentrifugieren erhaltenen Überstandes wurden mit 5 M NaOH und 0.1 M Natriumphosphatpuffer an der Glaselektrode auf einen pH-Wert von 6.5 eingestellt, in eine kleine Säule (0,3 x 2 cm) mit DOWEX 50 WX 8, H^+ gegeben und mit 0.1 M Natriumphosphatpuffer (pH 6.5) equilibriert. Anschließend wuschen wir die Säulen mit 5 ml 0.1 M Natriumphosphatpuffer (pH 6.5), 1 ml bidestilliertem Wasser und 0.5 ml 1 M HCL. Das Histamin wurde nun mit 0.3 ml 4 M HCL eluiert. Die Ausbeute betrug bei dieser Methode 90 - 100 %, bei einem Variationskoeffizienten von 4,2 %.

3.4.2. Fluorometrische Bestimmung

Zur fluorometrischen Bestimmung des Histamins wurde das Eluat mit einem identischen Volumen bidestillierten Wassers verdünnt. 1 ml dieser Lösung wurde mit 0.5 ml 5 M NaOH und 0.1 ml o-Phtaldialdehydlösung (1 % W/V) in Methanol gemischt. Nach 2 Minuten wurden 0.1 ml 1 M H_3PO_4 zugegeben und die Fluoreszenz bei $21 \pm 5^\circ C$ mit einem Zeiss-Spektrofluorometer gemessen. Die Anregung erfolgte bei 360 nm, die Emission bei 450 nm. Die Fluoreszenzintensität war der Histaminkonzentration in einem Bereich von 10 - 700 ng Histamindihydrochlorid pro ml verdünntem Eluat direkt proportional.

3.4.3. Bestimmung des Plasmahistamingehaltes
(LORENZ et al., 1972) (25)

Das Plasmahistamin wurde nach folgendem Schema bestimmt:

Das heparinierte Vollblut wurde zentrifugiert und das überstehende Plasma wurde zu gleichen Anteilen mit Perchlorsäure (0.4 M) versetzt. 4 ml des Perchlorsäureüberstandes des Plasmas wurden mit n-Butanol im Alkalischen extrahiert und nach Waschen mit 0.1 M Salz - gesättigter NaOH, mit n-Heptan in die wässrige Phase (0.1 M HCL) zurückgeführt. Histamin wurde nach Kondensation mit o-Phtaldialdehyd im Alkalischen und Stabilisierung des Kondensationsproduktes mit 3 M HCL anstelle von 2 M H_3PO_4 fluorometrisch bestimmt.

3.4.4. Entnahme von Gewebestücken bei Patienten
mit hypernephroidem Karzinom:

Nach der chirurgischen Entnahme der tumorbefallenen Niere wurden die Gewebsstücke nach Abb. 9 entnommen und für die Histaminbestimmung präpariert. Der Rest der Niere wurde zur histologischen Untersuchung weitergegeben.

3.4.5. Bestimmung des Plasmahistamingehaltes bei
hypernephroidem Karzinom aus verschiede-
nen Gefäßarealen:

Während der selektiven Angiographie der Nieren wurde aus den Gefäßarealen Arteria renalis, Vena renalis, Aorta, Vena cava und der contralateralen Nierenarterie und -vene Blut zur Plasmahistaminbestimmung gewonnen. Ebenfalls aus den genannten Arealen wurde Blut während der Operation gewonnen.

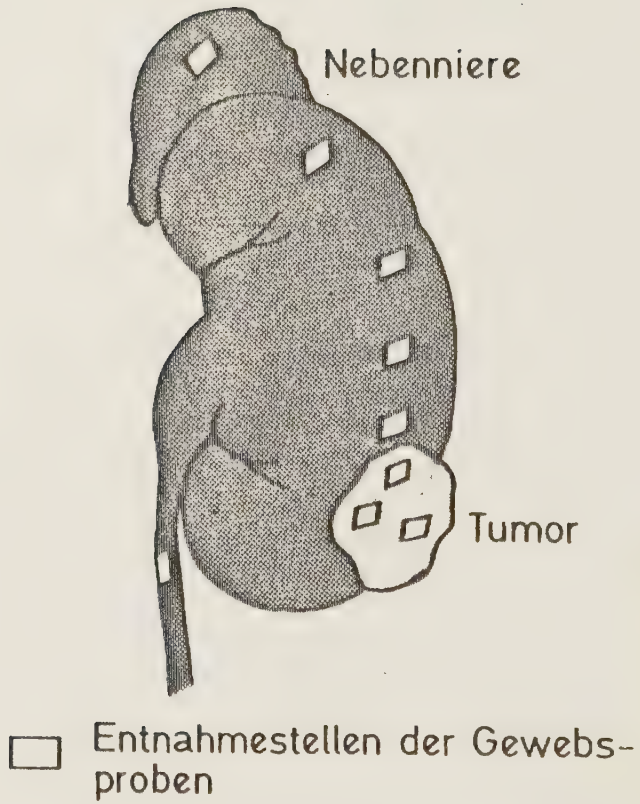


Abbildung 9: Gewebshistaminbestimmungen aus dem Nierentumor und den angrenzenden Gewebsarealen.

3.5. Tolluidinblaufärbung von Mastzellen
in der Niere:

Die 5 - 10 μ dicken Nierenschnitte wurden zuerst in Xylol, dann in die Alkohollösungen von 100 - 70% in absteigender Konzentration gelegt. Danach wurden sie in eine Lösung von 0,2 %igem Tolluidinblau und danach in 60%igen Alkohol gestellt. Nach mehrfachem Abwaschen mit Isopropylalkohol wurden dann die Schnitte erneut in Xylol getaucht und mit Canadabalsam anschließend überschichtet. Danach wurden die Präparate von Mensch und Ratten unter dem Mikroskop bei 120-facher Vergrößerung betrachtet.

3.6. Beurteilung des gewonnenen Urins:

Über den gelegten Blasenkatheter konnten zu den gleichen Zeiten der Histamininjektion Urinproben entnommen werden. Hauptaugenmerk war, ob sich eine Hämaturie zeigen würde.

Bei der quantitativen Bestimmung wurden 10 ml Harn in ein Zentrifugenglas pipetiert, 5 Minuten bei einer relativen Zentrifugalbeschleunigung von 1000 G zentrifugiert (klinisches Labor, MERCK, Darmstadt, 1978). Danach wurden die Zentrifugengläser erschütterungsfrei aus der Zentrifuge entnommen und 9 ml des Überstandes mit einer graduierten Pipette ausgehoben, ohne das Sediment im geringsten aufzuwirbeln. Das verbliebene 1 ml Sediment wurde aufgezogen und mit einer Kapillarpipette homogen in beide Zählfelder der NEUBAUER-Zählkammer verteilt. Unter dem Mikroskop wurden mit einer 250-fachen Vergrößerung die Erythrozyten und Leukozyten ($1 \text{ mm}^3 = 5 \text{ Großquadrate}$ von je 0,1 μl in jedem der beiden Zählfelder) ausgezählt.

3.7 Statistik

Die Auswertung der Mastzellenzählungen und der Bestimmung des Histamingehaltes der Magenschleimhautbiopsien erfolgten mit dem Student-t-Test für unabhängige Stichproben bei gleichzeitiger Absicherung der Ergebnisse durch den parameterfreien Test für unabhängige Stichproben nach WILCOXON. Alle übrigen Auswertungen erfolgten mit dem Student-t-Test für unpaare und gepaarte Daten (SNEDECOR u. COCHRAN, 1967) (37). Die Berechnungen wurden mit einem Olivetti-Tisch-Computer (Programm 102) bzw. mit dem Varian 73-Computer durchgeführt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Bestimmung des Gewebshistamin im Tumorgewebe

Im Tumorgewebe wurde der Histamingehalt nach der Bestimmungsmethode in 3.4.1. bestimmt. Es fand sich ein sehr niedriger Histamingehalt, der im Durchschnitt 0,2 µg betrug.

Im Tumorrandwall (siehe Abb. 10) fanden sich Histaminwerte im Durchschnitt von 25 µg/g. Mit zunehmendem Abstand des Nierengewebes vom Tumor wurde der Histamingehalt hochsignifikant geringer. Er betrug in 2-4 cm Abstand zum Tumor um 13,5 µg/g und in 6 cm Abstand 2,5 µg/g. In größerer Entfernung als 6 cm war der Histamingehalt 0,8 µg/g - und entsprach damit den Werten, die in der gesunden Niere gemessen werden.

4.2. Bestimmung der Mastzellen in verschiedenen Arealen:

Die Mastzellzahl bei menschlichem Nierenkarzinom war im Randwall am größten und fiel analog dem Histamingehalt in den weiteren Abständen kontinuierlich ab (Tab. 2).

4.3. Bestimmung des Plasmahistamins in verschiedenen Gefäßarealen der Niere mit und ohne Karzinombefall:

Wie in Abb. 11 angegeben, kam es zu einem hochsignifikanten Anstieg des Plasmahistamingehalts in der Vena renalis der tumorbefallenen Niere im Gegensatz zur kontralateralen Niere. Der Spiegel war in der Aorta und

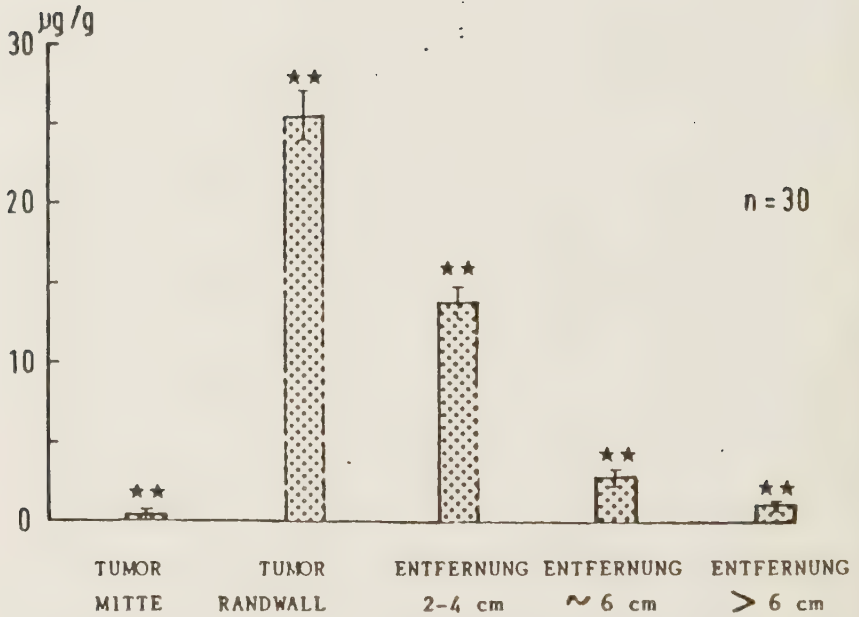


Abbildung 10: Gewebshistaminbestimmung in tumor-
befallenen Nieren des Menschen.

Nummer	Tumor	Tumor- rand	Entfernung		
			2-4 cm	2-6 cm	6 cm
1	0	4	2	1	
2	0	7	3	2	1
3	0	9	3	2	1
4	1	8	4	2	1
5	0	7	2	1	0
6	0	6	3	2	2
7	1	9	4	3	1
8	0	7	4	2	1
9	0	11	3	1	2
10	0	6	2	1	1
MW	0,2	7,4	3,0	1,7	1
+ SD	0,42	1,95	0,816	0,675	0,666

Tabelle 2: Mastzellen in den verschiedenen Gewebsarealen der tumorbefallenen Niere.
Anzahl/Gesichtsfeld (25 mm^2).

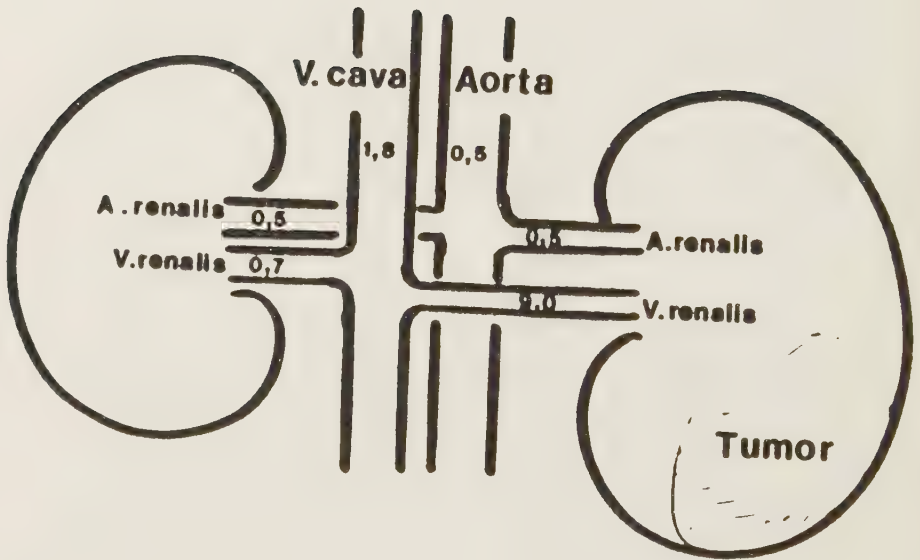


Abbildung 11: Plasmahistaminspiegel in verschiedenen Gefäßarealen von Patienten mit tumor-
befallener Niere. (ng/ml)

n = 30

Arteria renalis beidseits jeweils 0,5 ng/ml. In der Vena renalis der befallenen Niere 6,0 ng/ml, in der Vena renalis der nicht befallenen Niere 0,7 ng/ml und in der Vena cava 1,8 ng/ml.

4.4. Plasmahistamingehalt in verschiedenen Gefäßarealen bei Patienten während Nephrektomie.

Das unmittelbar vor dem Absetzen der Niere entnommene Blut aus der Vena cava, der Aorta und der Vena renalis sinistra und dextra ergab die in Tab. 3 angegebenen Plasmahistaminspiegel. Den höchsten Plasmahistamingehalt fanden wir in der Vena renalis der tumorbefallenen Niere. Auch in der Vena cava war noch ein Plasmahistaminspiegel um 2 ng/ml enthalten.

4.5. Gewebshistamin in Nieren von gestreßten und ungestreßten Ratten:

Während eines 8-stündigen Gipsimmobilisationsstresses kam es zu einem nicht signifikanten Abfall des Gewebshistamins in der Niere. Makroskopisch und mikroskopisch konnten jedoch in diesen Nieren keine wesentlichen Unterschiede beobachtet werden. Es waren geringste Anzeichen von Schock in den Tubuli zu erkennen. Der Histamingehalt der Kontrolltiere (siehe Tab. 4) blieb gleich.

4.6. Histaminapplikation in die Arteria renalis:

Nach Applikation von 5, 10 und 25 µg Histamin in die Arteria renalis kam es zu einer Erythrozyturie (Abb. 12) schon nach 1 Minute. Am stärksten waren die Blutungen nach der Applikation von 25 µg/ml. In einem Zeitraum von 10 Minuten nach Injektion kam es bereits zu einer deutlichen Abnahme der Erythrozyten im Urin.

Name u. Alter	Aorta	V. renalis re.	V. renalis li.	A. renalis	Cava + o.v.r.
E.D. + 19.07.41 ♀	2	2	7+	1	2
R.S. + 11.07.12 ♂	0	5+	1	1	2
H.D. + 06.09.11 ♂	1	9+	2	1	3
J.Sch. + 07.11.14 ♀	0	3	12+	1	2
P.V. + 20.03.44 ♂	0	0	7+	0	1
H.S. + 16.04.19 ♂	1	1	9+	0	1
E.Sp. + 27.05.33 ♂	0	0	11+	0	3
A.E. + 06.04.14 ♂	1	0	13+	1	3
M.R. + 06.06.12 ♀	0	5+	0	0	1
W.Gr. + 20.12.06 ♀	0	1	7+	0	1
R.M. + 03.12.06 ♂	0	0	14+	0	2
MW + SD	0,454 0,688	2,363 2,91	7,54 4,86	0,454 0,522	1,91 0,831

+ = Tumorbefallene Niere

Tabelle 3: Plasmahistamingehalt in verschiedenen Gefäß-arealen (ng/ml) bei Patienten mit hypernephroidem Karzinom. n = 11

Anzahl	Ratte ♂ ungestreßt	Ratte ♀ ungestreßt	Ratte ♂ Stress	Ratte ♀ Stress
1	1.3	1.7	1.1	0.7
2	1.7	1.5	0.6	1.3
3	1.9	1.6	1.2	1.5
4	1.3	1.4	2.0	1.5
5	2.1	2.0	1.3	0.9
6	1.7	1.3	1.2	1.7
7	1.6	1.9	1.4	1.9
8	1.9	2.0	1.6	2.0
9	2.0	1.7	1.9	1.3
10	1.5	1.7	1.8	1.7
MW + SD	1.7 0.28	1.68 0.24	1.35 0.39	1.45 0.414

Tabelle 4: Gewebshistamin der Niere in ungestreßten und gestreßten Ratten. (ng/g)
Immobilisationsstreß - 2h, weibliche und männliche Tiere (n = 10)

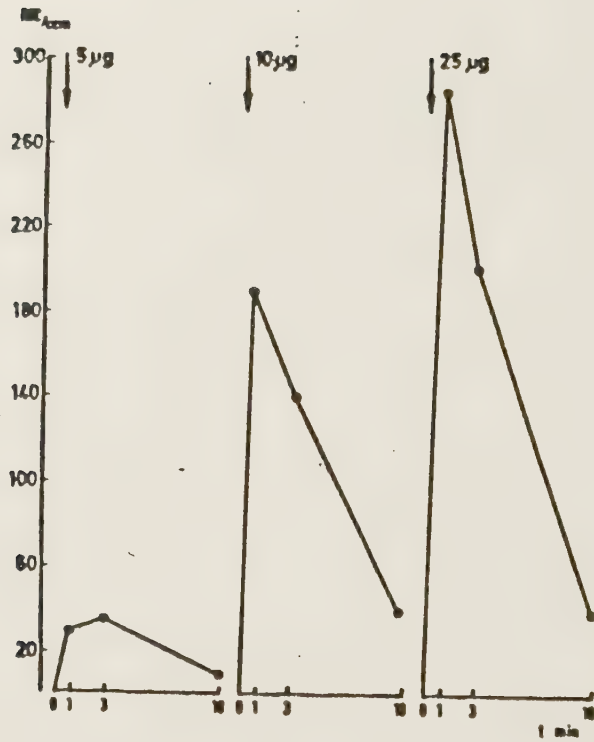


Abbildung 12: Histaminapplikation in die Arteria renalis in steigender Dosierung. Gezählt werden Erythrozyten im Urin.

4.7. Plasmahistamingehalt in der Vena renalis nach Histamininjektion bei Hunden

Wie in 3.2.1.1. beschrieben, wurde den Hunden über die Arteria renalis in 1, 3 und 10-minütigem Abstand, 5, 10 und 25 µg Histamin injiziert. Wie aus Tab. 5 ersichtlich, kam es schon nach 1 Minute zu dem höchsten Anfluten des Plasmahistamins, es war am höchsten nach 25 µg bei ungefähr 30 ng nach 1 Minute und fiel nach 10 Minuten wieder auf 0 ng bei Gruppe I und II zurück, während nach 10 Minuten bei 25 µg immerhin noch 2 ng in der Vena renalis gemessen werden konnten.

4.8. Makroskopische Betrachtung nach Histamin- injektion in die Niere von Hunden

Makroskopisch sah man eine deutliche Größenzunahme der betroffenen Niere. Es traten leichte Blutungen in das Nierenkelchsystem auf (Abb. 13).

4.8.1. Mikroskopische Untersuchungen (Abb. 14):

Mikroskopisch kam es zu einer deutlichen Schockreaktion in der Niere. Die Glomerulumschlingen waren vollständig kollaptisch, die Baumann'sche Kapsel vergrößert. Eine Desquamation des Epitheliensaums war sichtbar. Häufig traten Thrombozytenaggregate in den glomerulären Kapillaren auf (Abb. 15). Das Interstitium erschien ödematös verquollen. Die Nieren der unbehandelten Seite zeigten ein fast normales histologisches Bild.

Histamin- injektion	5 µg						10 µg			25 µg		
	1'	3'	10'	1'	3'	10'	1'	3'	10'	1'	3'	10'
Hund												
1	6	0	0	11	4	0	45	13	2			
2	7	1	0	12	5	0	31	11	1			
3	5	0	0	14	4	0	27	21	3			
4	9	0	0	13	6	0	34	13	0			
5	7	1	0	11	2	0	19	7	4			
6	6	0	0	12	4	0	39	12	3			
NG HI.X	6.67	0.33	0	12.17	4.17	0	32.5	12.8	2.17			
SX	1.37	0.52	0	1.17	1.33	0	9.12	4.58	1.47			

Tabelle 5: Plasmanhistamingehalt (ng/ml) der Vena renalis nach
Histamininjektion in Arteria renalis in steigender
Dosierung bei Hunden.
(n = 6)

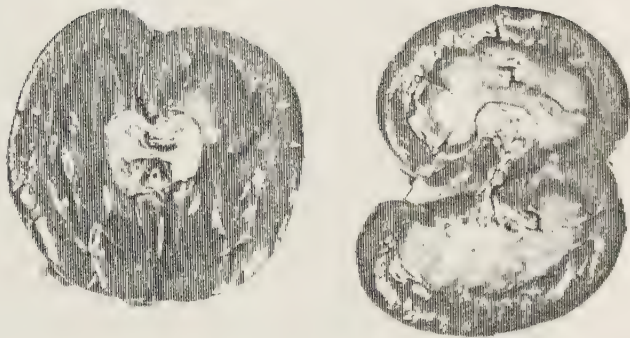


Abbildung 13: Hundenieren im Querschnitt:

Links histaminbehandelte Niere.

Makroskopisch - deutliche Blutungen im Nierenbecken.

Rechts unbehandelte Niere.



Abbildung 14: Niere - Schockzeichen nach
Applikation von Histamin

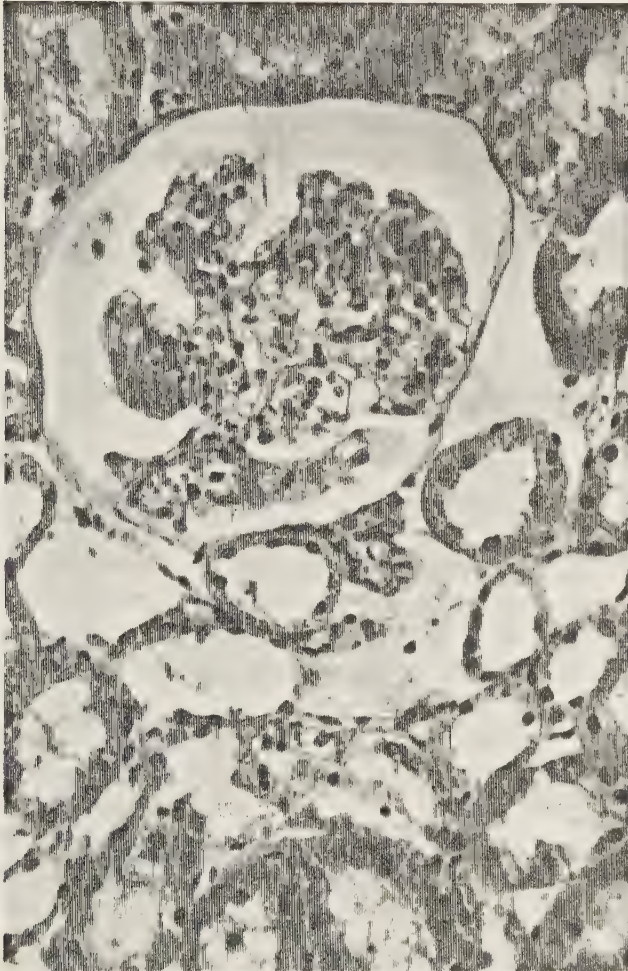


Abbildung 15: Sludge - Phänomen
nach Applikation von Histamin

4.8.2. Weitere Parameter:

Im EKG kam es zu einer leichten Erhöhung der Herzfrequenz, ein Bronchospasmus wurde nicht registriert. Eine Zunahme der Magensaftsekretion konnte nicht beobachtet werden.

5. DISKUSSION

5.1. Historische Bedeutung

Schon 1935 sagte CREEVY (12), daß maligne renale Tumoren in die gleiche Gruppe wie Syphilis und Tuberculose bezüglich ihres Erscheinungsbildes zu rechnen seien. In einer Studie der Mayoklinik konnte gezeigt werden, daß bei 95% der Patienten mit einem hypernephroiden Karzinom Symptome auftraten, die nicht in Beziehung zum Urogenitaltrakt standen (WARREN et al., 1970) (44). In einer anderen Untersuchung konnte WYNDERS et al., 1974, (46) zeigen, daß eine signifikante Beziehung zwischen Zigarettenrauchern und Adenokarzinom der Niere bei Männern besteht, obwohl der Spezifität dieser Verbindung keine Allgemeingültigkeit zukommen sollte. Ebenfalls hatten männliche Patienten eine signifikant höhere Beziehung zu Nierenkarzinom mit anamnestisch gesichertem Myocardinfarkt im Gegensatz zu Kontrollpersonen. Bei Frauen war ein Kriterium das Übergewicht mit einem Anstieg der Blutfette. Keine signifikante Beziehung konnte zwischen Tumor und Koffein- oder Alkoholverbrauch gezogen werden. Eine erbliche Rolle scheint die von Hippel-Lindau-Erkrankung zu haben. Bei Familienangehörigen mit dieser Erkrankung treten vermehrt Nierenkarzinome auf (RICHARDS et al., 1973) (33).

Tierexperimentell konnte man Tumoren der Niere durch hohe Dosen Östrogen erzeugen. MAGEE und BARNES, 1962, (26) fanden ein Adenokarzinom der Niere und anaplastische Nierenkarzinome bei Ratten, durch Fütterung mit Dimethylnitrosamin. Andere chemische Stoffe wie polycyclische Kohlenwasserstoffe BOYLAND, 1962, (6) verur-

sachten Nierentumoren in Versuchstieren. Schon 1947 zeigten MATTHEWS et al. (27), daß in männlichen Hamstern ein Adenokarzinom der Niere durch Implantation von Diäthylstilbestrol erzeugt werden konnte. Dieser Tumor zeichnete sich durch ein sehr helles und lockeres Zellbild aus. Die Biologie ähnelte denen von menschlichen Adenokarzinomen der Niere. Eine Anzahl der Nierentumore bei Tieren konnte durch Viren hervorgerufen werden, wie z.B. durch Polyomavirus (GRABSTALD, 1969) (16), (McKINNEL, 1972) (28).

In einer Klassifikation von SKINNER et al., 1971 (36) wurde die histologische Beurteilung des Neoplasmas in Bezug auf Veränderungen der Zellkerne gesehen und in verschiedene Grade eingeteilt.

- Grad I: Die Kerne sind nicht von normalen Tubuluszellkernen zu unterscheiden.
- Grad II: Die Kerne sind oft pyknotisch und leicht unregelmäßig.
- Grad III: Die Kerne sind teilweise auseinandergezogen, unregelmäßig, pleomorph und groß, aber es gibt keine bizarren Formen.
- Grad IV: Zahlreiche bizarre Kerne.

Die häufigste Form sahen SKINNER et al. (36) in einer Kombination der Grade I und II. Gleichzeitig kann auch eine Aussage über die Malignität dieser verschiedenen Zelltypen gemacht werden: So sind spindelzellartige Nierentumoren signifikant maligner als die anderen Typen (Grad IV).

5.2. Ausbreitung

Das hypernephroide Karzinom kann sich auf verschiedenen Wegen ausbreiten. Tumorzellen können über Nierenkapsel penetrieren und so in die angrenzenden Gewebe der Organe Colon, Leber und Pankreas gelangen. HAND und BRODERS, 1932 (18), fanden bei 193 Patienten 81 mit Metastasen in den oben genannten Organen. Sogenannte "blutgefüllte Metastasen" sind zweifellos eine wesentlich wichtigere Erscheinung des Nierenzellkarzinoms. Da der Tumor gewöhnlich ein sehr reichlich vaskulisiertes Gewebe besitzt, und die Tumorzellen sehr oft Kontakt mit den dünnwandigen Kapillaren haben, gelangen auf dem Blutstrom dann die Metastasen in ferner gelegene Organe, wie Lunge und sogar das Gehirn. Wie EARLEY und GOTTSCHALK, 1979, (14) mitteilten, können Tumorzellen aktiv die Endothelzellen durchwandern und gelangen so in den Blutstrom. Teile von Tumorthromben können ebenfalls in den Blutstrom eingeschwemmt werden und kommen von dort in die Vena cava, wo sie weitere große Thromben bilden können. CHISHOLM, 1975 (10), berichtete von Patienten, die keine Lymphknotenmetastasen hatten, wenn der Tumor weniger als 6,5 cm im Durchmesser aufwies. Wenn bereits retroperitoneale Lymphknoten vom Tumor befallen waren, kam es zu einer Metastasierung in die Lunge. Metastasen des hypernephroiden Karzinoms sind gewöhnlich in Lunge, Leber und dem Knochensystem zu finden, kommen aber auch in der Schilddrüse, im Kehlkopf, in der Zunge, in den Nebenhöhlen und dem Herz vor.

5.3. Toxische Effekte und Hormonproduktion

Eine Reihe von Nebenwirkungen wurden bei einer Anzahl von Patienten mit hypernephroidem Karzinom berichtet.

Die toxischen Effekte (siehe 5.4), die bei einigen Patienten von CHISHOLM und Roy, 1971 (8), beschrieben wurden, sind wahrscheinlich auf spezifische Peptide, die durch den malignen Tumor freigesetzt wurden, hervorgerufen. Endokrinologische Symptome (siehe 5.6) wurden ebenfalls gesehen und sollen durch Hormonproduktion des Neoplasmas hervorgerufen werden. BOTTIGER, 1970 (5), vermutet, daß diese malignen Tumoren fähig sind, Glycoproteine zu synthetisieren.

5.4. Pyrexie (WEINSTEIN et al., 1964) (45)

In einer Mayostudie konnte gezeigt werden, daß es bei 17% der Patienten mit Nierenkarzinom zu Fieberanstieg kommt. Dieses Symptom korreliert nicht mit Blutungen, Infektionen oder Nekrosen des Tumors. CRANSTON, 1973 (11), zeigte, daß es endogene Pyrogene waren, die man von dem Tumorgewebe inkubierte und die die Temperaturerhöhungen des Patienten verursachten.

5.5. Störungen der Leberfunktion

1961 beschrieb STAUFFER (38) Hepatosplenomegalie und hepatische Dysfunktion bei Patienten mit hypernephroidem Karzinom ohne Lebermetastasen. Nach der Nephrektomie waren die pathologischen Erscheinungsbilder reversibel. UTZ und Mitarbeiter, 1970 (43), untersuchten 65 Patienten und fanden in 15% ebenfalls pathologische Leberwerte, ohne daß Lebermetastasen vorlagen. 90% der Patienten mit reversibler hepatischer Dysfunktion hatten einen undifferenzierten Zelltumor mit aufgelockerter Struktur (WARREN et al., 1970) (44). Leberbiopsien, die während der Laparotomie gewonnen wurden, zeigten das Bild einer reaktiven Hepatitis mit einer Kupferzellproliferation, mit hepatozellulärer Degene-

ration. CHISHOLM, 1974 (9), beschrieb auch Patienten mit einer Anämie und einem Anstieg des Plasmahaptoglobins.

Von AZZOPARDI und LEHNER, 1966 (1), wurden Fälle beschrieben, die eine sekundäre Amyloidose zeigten. SVANE, 1970 (39) fand, daß alle Organe dieser Patienten Amyloidablagerungen zeigten, besonders die Leber, obwohl selten abnorme Leberfunktionen festgestellt werden konnten. Die befallene Tumorniere kann ebenfalls Amyloid enthalten und ein nephrotisches Syndrom erzeugen.

5.6. Endokrinologische Symptome

Endokrinologische Symptome bei hypernephroidem Karzinom waren Polyzythämie, Hypertension, Hypercalzämie und Cushing-Syndrom. PENNINGTON, 1965 (29), sah eine Erythropoetinerhöhung bei hypernephroidem Karzinom und wertete dies als prognostisch gutes Zeichen. Eine Polyzythämia vera wurde bei 1 - 5% der Patienten gefunden, wie CHISHOLM und Roy, 1971 (8), berichteten. Alle Patienten mit Polyzythämie und Hämaturie wurden bzw. sollten urologisch untersucht werden. 20 - 40% der Patienten mit malignem Nierentumor litten an einer Hypertension. BONNIN et al., 1972 (4), führten den Hochdruck auf eine Überproduktion von Renin in den juxtaglomerulären Zellen zurück. LEE, 1971 (23), und HOLLFIELD, 1975 (20), beschrieben Reninsekretionszellenkarzinome, die für den Hochdruck verantwortlich gemacht wurden.

Tumoren, die in das Skelettsystem metastasieren, rufen eine Hypercalzämie mit Zerstörung der Knochen hervor. Eine Hypercalzämie ist aber auch ohne Knochenmetasta-

sen möglich, indem der Tumor selbst Parathormon produziert. POWEL und Mitarbeiter konnten dies 1973 (30) zeigen. Ein Pseudohyperparathyreodismus ist meist anzutreffen bei Bronchialkarzinom bzw. hypernephroidem Karzinom. LAFFERTY konnte dies in einer Untersuchung 1960 zeigen (22). Er fand ein erhöhtes Serumcalcium und ein erniedrigtes Serumphosphat. Die alkalische Phosphatase war erhöht und die tubuläre Resorption von Phosphat erniedrigt. Klinisch zeigten die Patienten Gewichtsabnahme, keine Nierensteine, aber Osteoporose. GOLDBERG et al., 1964 (15), sowie TASHJIAN et al., 1964, (41), fanden eine Hormonproduktion des Tumors bzw. der Metastasen, die immunologisch dem Parathormon ähnelten. Erhöhte Gewebsspiegel des Prostaglandins E und F wurden in Lebermetastasen bei Patienten mit Hypercalzämie und hypernephroidem Karzinom gefunden (BRERETON, 1974) (7). Bei 40 Patienten mit Hypercalzämie wurde nach Entfernung der Tumorniere eine spontane Heilung der Metastasen beobachtet. HOLLAND, 1973, (19) beschrieb eine Spontanheilung von Haut-, Skelett- und Dünndarmmetastasen. Der Mechanismus ist noch nicht geklärt. Vieles spricht dafür, daß hormonelle bzw. immunologische Faktoren dafür verantwortlich gemacht werden können, daß es zu einer spontanen Abheilung kommt.

5.7. Histaminverteilung im Organismus

Der Histamingehalt des Körpers ist von Tierart zu Tierart und von Organ zu Organ unterschiedlich. Gespeichert wird das Histamin in den Mastzellen, die ubiquitär im Gewebe vorkommen. In den Mastzellen geht die Base Histamin mit dem schwefelsauren Mukopolysaccharid Heparin und dem Cofaktor (basisches

Protein) eine Ionenverbindung ein. Kommt es zu Degranulation der Mastzelle, so wird das Histamin aus den Granula in die Umgebung freigesetzt.

Der prozentuale Anteil des Histamins in den Mastzellen beträgt ungefähr 10%. Neben Histamin sind in den Mastzellen auch noch Heparin, ein Proteinkomplex, Zink und Serotonin sowie Phospholipide und ATP enthalten.

Wie aus der Abbildung (Abb. 16) zu sehen ist, entsteht das Histamin aus der Aminosäure L - Histidin und wird durch Decarboxylierung gebildet. Das verantwortliche Enzym ist die spezifische Histidindecarboxylase. Diese spezifische Decarboxylase kommt ebenfalls in den Gewebsmastzellen und den basophilen Leukozyten vor. Wie aus der gleichen Abbildung zu ersehen ist, wird Histamin sowohl durch die Diaminoxidase (DAO) als auch durch die Histaminmethyltransferase (HMT) abgebaut. Die DAO ist bei den meisten Tierarten vor allem im Gastrointestinaltrakt vorhanden, während die HMT im Gehirn, im Magen und in den Nieren vorkommt. Eine Ausscheidung von Histamin und seinen Metaboliten im Urin kann ein Hinweis auf eine Beteiligung des Histamins bei pathologischen Prozessen sein. Man beobachtet solche Zunahmen bei akut allergischen Erkrankungen, bei pathologischen Mastzellenvermehrungen und bei Karzinomerkrankungen.

5.8. Histaminwirkung

Das Histamin wirkt an verschiedenen Rezeptoren, es werden ihm H_1 - und H_2 - Rezeptoren zugeordnet. Die klassischen Antihistaminika sind die H_1 - Rezeptorenblocker. Erst in neuerer Zeit wurden die H_2 - Rezep-

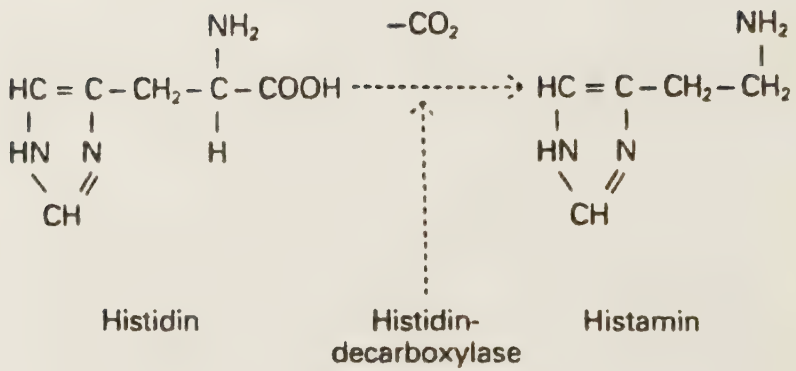


Abbildung 16: Histaminstoffwechsel

torenblocker beschrieben (BLACK et al., 1972) (3), wobei die Wirkungen des Histamins auf den Organismus auf Interaktionen mit Rezeptoren zurückgeführt werden. Die Effekte, die durch die klassischen Antihistaminika vom H_1 -Typ vermindert werden (z.B. Broncho- und Vasokonstriktion sowie Darmkontraktion), beruhen auf der Aufhebung der Wirkung des H_1 -Rezeptors.

Durch die H_2 -Rezeptoren wird die Magensaftsekretion stimuliert, eine Zunahme der Herzfrequenz und die Erschlaffung des kontrahierten Uterus bewirkt. Nach neuen Erkenntnissen sind bestimmte Histaminwirkungen sowohl auf H_1 - als auch auf H_2 -Rezeptorenerregung zurückzuführen. Nach DOENICKE 1977 (13), beruhen arterielle Blutdrucksenkungen und Brochodilatation zu 60% auf der Erregung der H_1 - und zu 40% auf der Erregung der H_2 -Rezeptorenantagonisten.

5.9. Eigene Untersuchungen

Wie auch aus Untersuchungen von REIMANN et al., 1981, (32) und TAUBER et al., 1981 (42), zu ersehen ist, ist der Histamingehalt in der Niere äußerst niedrig. Das erklärt, daß bisher der Niere von seiten des Histaminstoffwechsels kaum Interesse entgegengebracht wurde. Erst die Zufallsbefunde, daß im tumornahen Gewebe eine hochsignifikante Vermehrung des Histamins zu finden war, führte zu weiteren Überlegungen, welche Bedeutung dem Histamin zukommt.

So war der Befund von besonderem Interesse, daß bei Operationen das in der Vena renalis der Tumorniere bestimmte Plasmahistamin erhöht war, während in der Vena renalis der nicht befallenen Niere kein erhöhtes Plasmahistamin auftrat. Plasmahistamin, das während der

Angiographie in den verschiedenen Gefäßarealen (siehe Abb. 11) gemessen wurde, entsprach den Histaminbefunden während der Operation. Andere Autoren, wie KUSCHE et al. 1980, (21), sahen ebenfalls in der Umgebung von Adenokarzinomen des Magens einen hochsignifikanten Anstieg der Diaminoxydase (DAO), wodurch sie darauf schließen, daß hier ebenfalls ein erhöhter Histaminstoffwechsel anzutreffen ist. BARTH et al., 1973 (2), fanden bei Hydronephrose einen Anstieg der Methyltransferase, ein Enzym, das hauptsächlich im menschlichen Gewebe für den Histaminabbau verantwortlich gemacht wird und hier auf einen vermehrten Abbau des Histamins in der Niere hinweist. 1978 konnten SCHEINEMANN et al. (34) beim Fibrosarkom der Maus in verschiedenen Organen einen Anstieg des Histamins nachweisen, aber nicht in den nekrotisierenden Tumorteilen, sondern in den noch durchbluteten Teilen des Tumors, was die Autoren ebenfalls nicht interpretieren konnten.

Um Näheres über die Histaminwirkung kennenzulernen, führten wir an Hunden Untersuchungen durch, die die Histaminwirkung auf die Niere klären sollten. Durch die intraarterielle Applikation von Histamin kam es tatsächlich zum Auftreten einer Hämaturie. Erklärt werden kann eine Hämaturie mit einer Permeabilitätsstörung der Gefäße, die einen Übertritt von Erythrozyten erlaubt. Analog dazu weiß man heute, daß die hämorrhagischen Läsionen der Magenschleimhaut durch Histamineinwirkung zu erklären sind (31). Warum sich aber um den Tumor ein Histaminwall bildet, kann nur spekulativ beantwortet werden. Zum einen kann durch das Histamin die Blutregulation in diesem Gebiet gesteuert

werden, zum anderen können immunologische Prozesse durch das Histamin ebenfalls beeinflusst werden.

Weitere Forschungen auf diesem Gebiet sollten sich anschließen, um die Histaminwirkung auch medikamentös zu beeinflussen. Interessant wären hier die kombinierte Gabe von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten, die bei akuten Blutungen indiziert sein könnten. Inwieweit Histidindecaboxylaseblocker, die den Aufbau des Histamins aus der Aminosäure L - Histidin verhindern, oder Mastzellmembranstabilisatoren (wie das im Handel befindliche Dinatrium Chromglycat (Intal[®]) bei akuten Lungenerkrankungen oder Colimune[®], das oral bei gastrointestinalen Erkrankungen eingesetzt werden kann) helfen werden, Nebenwirkungen des Histamins zu verhindern, bedarf auch weiterer intensiver Forschungsarbeiten.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Das hypernephroide Karzinom ist der häufigste Nierentumor des Menschen. In gezielten Untersuchungen wurde die Rolle des Histamins bei der Pathogenese dieser Erkrankung untersucht.

- 1.) Im Nierentumor wurde kaum Histamin gemessen. Im Randwall um den Tumor jedoch fand sich ein deutlich erhöhtes Gewebshistamin, das sich mit zunehmendem Abstand vom Tumor verringerte und in der entferntesten Region Normalgehalt hatte.
- 2.) In Vergleichsmessungen des Nierengewebshistamins bei normalen bzw. gestreßten Ratten fand sich ein ähnliches Gewebshistamin wie beim Menschen. Nach Streßexposition war das Gewebshistamin zwar verringert - jedoch war die Abnahme nicht signifikant.
- 3.) Die Histaminspeicher (Mastzellen) der menschlichen Nieren waren um den Tumor vermehrt, wobei die Anzahl der Zellen mit zunehmender Entfernung vom Tumor abnahm. Bei der Ratte zeigten die Histaminspeicher keine Veränderungen, bei normalen und gestreßten Tieren.
- 4.) Im Blut verschiedener Gefäßareale wurde das Plasmahistamin bestimmt. Den höchsten Gehalt fand man in der Vena renalis der Tumorniere mit 0,6 ng. Sogar in der Vena cava war der Plasmahistaminspiegel noch mit 1,8 ng deutlich erhöht.
In der contralateralen Niere war der Histaminspiegel nicht erhöht.
Die angiographisch und operativ erhobenen Befunde entsprachen sich.

- 5.) Nach Histaminapplikation in die Arteria renalis vom Hund trat eine Erythrozyturie auf. Makroskopisch sah man im Anschluß an die Injektion eine Vergrößerung der Niere, mikroskopisch Zeichen von Schock.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 AZZOPARDI, J., LEHNER, T.
 Systematic amyloidosis and malignant disease.
 J. Clin. Pathol. 19, 539 (1966)
- 2 BARTH, H., NIEMEYER, I., LORENZ, W.
 Studies on the mode of action of Histamine
 H₁- and H₂- receptor antagonists on gastric
 Histamine Methyltransferase.
 Agents and Actions 3, 123 (1973)
- 3 BLACK, J. W., DUNCAN, W. A. M., DURANT, C. J.,
 GANELLIN, C. R., PARSONS, E. M.
 Definition and Antagonism of Histamine
 H₂- receptors.
 Nature 236, 385 (1972)
- 4 BONNIN, J. M., HODGE, R. L., LUCUBERS, E. R.
 A renin - secreting renal tumor associated
 with hypertension.
 Aust. N. Z. J. Med. 2, 178 (1972)
- 5 BOTTIGER, L. E.
 Prognosis in renal carcinoma.
 Cancer 26, 780 (1970)
- 6 BOYLAND, E., DUKES, C. E., GROVER, P.L., et al.
 The induction of renal tumors by feeding
 lead acetate to rats.
 Br. J. Cancer 16, 283 (1962)

- 7 BRERETON, H. D., HALUSHKA, P. V., ALEXANDER, R. W., et al.
Indomethacin - responsive hypercalcemia
in a patient with renal cell carcinoma.
N. Engl. J. Med. 291, 83 (1974)
- 8 CHISHOLM, G. D., ROY, R. R.
The systemic effects of malignant renal
tumors.
Br. J. Urol. 43, 687 (1971)
- 9 CHISHOLM, G. D.
Malignant disease of the kidney - an
appraisal of diagnosis and management.
Ann. R. Coll. Surg. Engl. 55, 21 (1974)
- 10 CHISHOLM, G. D.
Management of metastatic renal carcinoma.
Proc. R. Soc. Med. 68, 775 (1975)
- 11 CRANSTON, W. I., LUFF, R. H., OWEN, D.,
RAWLINS, M. D.
Studies on the pathogenesis of fever
in renal carcinoma.
Clin. Sci. Mol. Med. 45, 459 (1973)
- 12 CREEVY, C. D.
Confusing clinical manifestations of
malignant renal neoplasms.
Arch. Intern. Med. 55, 895 (1935)

- 13 DOENICKE, N. A., LORENZ, W.
Histamine Release in Anaesthesia and Surgery
Premedication with H₁ and H₂ Receptorantago-
nists: Indications, Benefits and possible
Problems.
Clin. Wochenschrift 60, (1977)
- 14 EARLEY, L. E., GOTTSCHALK, C. W.
Strauss and Welt's Disease of the Kidney.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York, 1979
- 15 GOLDBERG, M. F., TASHJIAN, A. H., ARDER, S. E.,
DAMCIN, E. J.
Renal adenocarcinoma containing a parathor-
mone like substance and associated with
marked hypercalcemia.
Ann. J. Med. 36, 805 (1964)
- 16 GRABSTALD, H., KAUFMANN, R.
Hydronephrosis secondary to ureteral
obstruction by metastatic breast cancer.
J. Urol. 102, 569 (1969)
- 17 GRAWITZ, P.
Die sogenannten Lipome der Niere.
Virchows Arch. path. Anat. 93, 39 (1883)
- 18 HAND, J. R., BRODERS, A. C.
Carcinoma of the kidney: The degree
of malignancy in relation to factors
bearing on prognosis.
J. Urol. 28, 199 (1932)

- 19 HOLLAND, J. M.
 Cancer of the kidney - natural history
 and staging.
 Cancer 32, 1030 (1973)
- 20 HOLLEFIELD, J. W., PAGE, D. L., SMITH, C.,
 MICHELAKIS, A. M., STAAB, E., RHAMY, R.
 Renin - secreting clear cell carcinoma
 of the kidney.
 Ann. Intern. Med. 135, 859 (1975)
- 21 KUSCHE, J., BIKANSKI, T., HESTERBERG, R.,
 STAHLKNECHT, C. D., FEUSSNER, K. D.,
 STAHLLENBERG, J., LORENZ, W.
 The influence of carcinoma growth on
 diamine oxidase activity in human ga-
 strointestinal tract.
 Agents and Actions 10, 110 (1980)
- 22 LAFFERTY, F. W.
 Pseudo hyperparathyroidism.
 Medicine (Baltimore) 45, 247 (1966)
- 23 LEE, M. R.
 Renin - secreting kidney tumors.
 Lancet 2, 254 (1971)
- 24 LORENZ, W., BARTH, H., FEIFEL, G., WERLE, E.
 Histamine methyltransferase in salivary
 glands and gastric mucosa of man, dog,
 pig and cow.
 N. S. Arch. Pharmacol. exp. Path. 266,
 395 (1970)

- 25 LORENZ, W., REIMANN, H.-J., BARTH, H., KUSCHE, J.,
 MEYER, R., DOENICKE, A., HUTZEL, M.
 A sensitive and specific method for the deter-
 mination of histamine in human whole blood and
 plasma.
 Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 911 (1972)
- 26 MAGEE, P. N., BARNES, J. M.
 Induction of kidney tumors in the rat with
 dimethylnitrosamine.
 J. Pathol. Bacteriol. 84, 19 (1962)
- 27 MATTHEWS, V. X., KIRKMAN, H., BACON, R. L.
 Kidney damage in the golden hamster following
 chronic administration of diethylstilbestrol
 and sesame oil.
 Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66, 195 (1947)
- 28 McKINNEL, R. E.
 Early replication of herpes virus in naturally
 occurred frog tumors.
 Cancer Res. 32, 1729 (1972)
- 29 PENNINGTON, D. G.
 The relation of erythropoietin to polycythemia.
 Proc. R. Soc. Med. 59, 109 (1965)
- 30 POWELL, D., SINGER, F. R., MURRAY, T. M., et al.
 Nonparathyroid humoral hypercalcemia in patients
 with neoplastic disease.
 N. Engl. J. Med. 289, 176 (1973)

- 31 REIMANN, H.-J., LORENZ, W., FISCHER, M.,
BARTH, H., KUSCHE, J.
Fehladaptation bei massiven Belastungen:
Untersuchungen zum pathophysiologischen
Mechanismus der Streuulcusentstehung und
zur Prophylaxe durch Anpassung an gerin-
gere Belastungsintensitäten.
Arbeitsberichte des Sonderforschungs-
bereichs 122, Bd 3, 282 (1976)
- 32 REIMANN, H.-J., TAUBER, R., WENDT, P.,
MELAMED, J., GEBAUER, P., PERMANETTER, G.,
MEYER, H.-J., HALT, Th., SWOBODA, K.
Histamine content in human kidneys with
hypernephroid carcinoma. Is there a patho-
physiological mechanism?
Agents and Actions 11, 5 (1981)
- 33 RICHARDS, R. D., MEBUST, W. K., SHIMKE, R. W.
A prospective studie on von Hippel-Landau's
disease.
J. Urol. 110, 27 (1973)
- 34 SCHEINEMANN, P., LEBEL, B., LYNCH, N. R.,
SALOMAN, J. C., PAUPE, J. R., BURTIN, C.
Histamine levels in blood and other
tissues of male and female C3H mice. II.
Carrying a 3-methyl-cholanthrene-induced
tumor.
Agents and Actions 9, 95 (1978)
- 35 SCHMIEDT, E., RATTENHUBER, U., TAUBER, R.,
WIELAND, W.
Nierentumoren in: Chirurgie der Gegenwart
Urban & Schwarzenberg Verlag, München -
Wien - Baltimore 6, (1981)

- 36 SKINNER, D. G., COLVIN, R. B., VERMILLION, C. D.,
PFISTER, R. C., LEADBETTER, W. F.
Diagnosis and management of renal cell carcinoma - a clinical and pathologic study of 309 cases.
Cancer 28, 1165 (1971)
- 37 SNEDECOR, G. W., COCHRAN, W. G.
Statistical methods.
Iowa State University Press. Am. (1967)
- 38 STAUFFER, M. H.
Nephrogenic hepatosplenomegalie.
Gastroenterology 40, 694 (1961)
- 39 SVANE, S.
Hypernephroma and amyloidosis.
Acta Chir. Scan. 136, 68 (1970)
- 40 TANNENBAUM, M.
Ultrastructural pathology of human renal cell tumors.
Pathol. Annu. 6, 249 (1971)
- 41 TASHJIAN, A. H., Jr., LEVINE, L., MUNSON, P. L.
Immunochemical identifications of parathyroid hormone in non-parathyroid neoplasms associated with hypercalcemia.
J. Exp. Med. 119, 467 (1964)
- 42 TAUBER, R., REIMANN, H. J., SCHMIEDT, E.
Hat das Histamin eine pathologische Bedeutung bei Nierentumoren?
Bericht der XX Tagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie
Herausgeber Manfred Ziegler und Gunther Konrad
176 (1981)

- 43 UTZ, D. C., WARREN, M. M., GREGG, J. A.,
 LUDWIG, J.
 Reversible hepatic dysfunction associated
 with hypernephroma.
 Mayo Clin. Proc. 45, 161 (1970)
- 44 WARREN, M., KELALIS, P., UTZ, D.
 The changing concept of hypernephroma.
 J. Urol. 104, 376 (1970)
- 45 WEINSTEIN, E. D., GRACE, J. E., GREENE, L. F.
 Hypernephroma presenting as fever of
 unknown origin.
 Mayo Clin. Proc. 36, 12 (1961)
- 46 WYNDER, E. L., MABUCHI, K., WHITMORE, W. F., Jr.
 Epidemiology of adenocarcinoma of the kidney.
 J. Natl. Cancer Inst. 53, 1619 (1974)

L E B E N S L A U F

Jakob Melamed

geboren 11.4.1950

Geburtsort: München

Schule: 1956 - 1957 Volksschule an der Grundstr., München
 1957 - 1961 Volksschule an der Stuntzstr., München
 1961 - 1970 Luitpold Gymnasium, München

Studium: 1970 - 1976 Ludwig-Maximilian-Universität
 Studienfach Humanmedizin
 1971 Vorphysikum
 1973 Physikum
 1976 Staatsexamen

Medizinal-
assistent: 1977 Dermat. Klinik an der Thalkirchnerstr.
 Chir. Abt. Oberföhringer Krankenhaus
 II. Med. Klinikum Rechts der Isar

Assistenz-
arzt: 1979 II. Med. Klinikum Rechts der Isar

Eltern: Vater Isak Melamed, Kaufmann
 Mutter Ruta Melamed, Hausfrau

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. Roland Tauber und Herrn P.D. Dr. H.-J. Reimann danke ich für die Überlassung des Themas, ihre Hilfe, ihr Engagement und der wissenschaftlichen Anleitung bei meiner Arbeit.

Ferner danke ich Herrn Dr. Permanetter und Herr OA Dr. Gebauer für ihre pathologischen Auswertungen und röntgenologischen Untersuchungen.

Herrn Dr. Wendt, Frl. Schwarz danke ich für die Unterstützung bei biochemischen und histochemischen Daten.

Frl. Viess möchte ich danken für ihre Anregung und Geduld.

